Die sedierende Wirkung von Ketimipramin

Holger Gerhard

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0036

AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Komm.Direktor: Prof.Dr.M.Kaess

D I E S E D I E R E N D E W I R K U N G
V O N K E T I M I P R A M I N

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Holger GERHARD
aus Landshut

München 1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.J.KUGLER
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.M.KAESS
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.1.1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DIE SEDIERENDE WIRKUNG VON KETIMIPRAMIN

I	Problemstellung	Seite 3
II	Methode	Seite 4
III	Material	Seite 8
IV	Ergebnisse	
	1. des EEGs	Seite 11
	2. Augenbewegungen und Mechanogramm	Seite 16
	3. Kreislaufkontrollen	Seite 16
	4. Atmung	Seite 20
	5. Befinden	Seite 20
V	Diskussion	Seite 23
VI	Zusammenfassung	Seite 26
VII	Literaturverzeichnis	Seite 27

I P R O B L E M S T E L L U N G

Im Jahre 1957 hat KUHN (12) das Imipramin, ein Dihydrodibenzazepin-Derivat, unter dem Namen Tofranil in die Therapie der depressiven Erkrankungen eingeführt. Das Anafranil, ein Monochlorimipramin, folgte als Weiterentwicklung des Imipramins (18).
Als weitere verwandte Wirksubstanz liegt nun das Ket-imipramin (G 35259) vor.

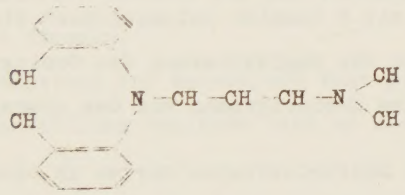


Abb.1 Imipramin

In der vorliegenden Arbeit ist versucht worden, Anhaltspunkte zu finden:

1. ob dem Ketimipramin eine sedierende Wirkung zukommt,
2. ob, wenn eine Sedierung vorhanden ist, diese stärker als die des Anafranils ist.

II METHODE

Die Versuche wurden zwischen 8 Uhr und 10 Uhr morgens durchgeführt. Während der Ableitung wurde der Raum abgedunkelt und es herrschte möglichste Stille. Eine akustische Abschirmung war jedoch nicht gegeben. Die Patienten wurden in liegender Position auf einem bequemen Ruhebett zu körperlicher und geistiger Entspannung angehalten.

Als EEG-Gerät diente ein Trockenschreiber der Firma HELLIGE, der 12 Kanäle besaß. Das EEG wurde mit 8 Kanälen aufgezeichnet, die übrigen dienten der Registrierung des Oculogramms, des EKG, des Mechanogramms und der Atmung.

Die 10 Stiftelektroden wurden in einer rechten und einer linken paramedianen Längsreihe über den Schädel ziehend, angelegt. Sie wurden mit einer Elektrodenhaube vom Typ EDISWAN (10) befestigt. Die Schaltung erfolgte bipolar als Serienschaltung.

Abbildung 2 zeigt ein EEG - Musterblatt.

Ablauf des Versuches:

1. Patient füllt Fragebogen über sein subjektives Befinden vor der Ableitung aus.
   (Fragebogenmuster Abb.3)
2. Anlegen der Elektroden und Einstellen des EEG- Geräts.

3. Messung des Blutdrucks.
4. Anlegen der Infusion: 2 Ampullen Ketimipramin zu je 25 mg in 250 ml Glukose 5%, bzw. nur 250 ml Glukose bei dem Placeboversuch.
5. Ableitung des EEGs von der 0.-50.Minute.
6. Messung des Blutdrucks.
7. Abschlußarbeiten mit Entfernen der Elektroden und Abnehmen der Infusion.
8. Ausfüllen des Fragebogens über das subjektive Befinden des Patienten nach der Infusion.

Der zeitliche Aufwand für den Versuch betrug 1,5 - 2 Stunden.

Die Auswertung der Kurven und ihre graphische Darstellung schließt sich an den Versuch an.

Die Abszisse gibt die Zeit wieder:
5 mm entsprechen 4o sec. Die Meßwerte wurden alle 4o Sekunden bestimmt.

Auf der Ordinate werden die verschiedenen Stadien der Schlaftiefe im Abstand von je 1 cm aufgetragen.

Die Maßzahlen der Augenbewegungen und Mikrovibrationen reichen vom Wert 1-1o.1Wert $\hat{=}$ 1 mm.

Atmung und Puls werden ausgezählt und graphisch dargestellt.

Alle Kurven werden auf dieselbe Zeitbasis bezogen wie die Schlaftiefenkurve und unter diese gezeichnet.

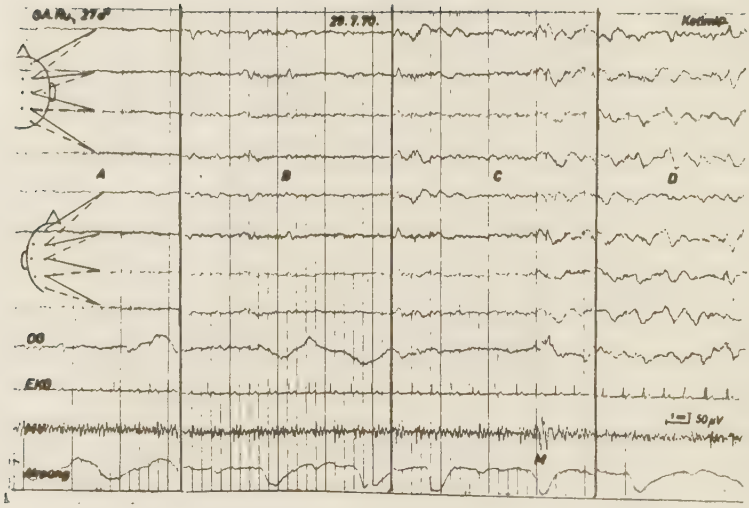


Abb.2 EEG - Musterblatt

OG = Oculogramm
MV = Mikrovibrationen

Selbstbeurteilungsbogen

Im Augenblick beurteile ich mich bzw. fühle ich mich:

argwöhnisch	4 3 2 1 1 2 3 4	vertrauensselig
bescheiden	4 3 2 1 1 2 3 4	rechthaberisch
kribbelig	4 3 2 1 1 2 3 4	abgestumpft
beschwingt	4 3 2 1 1 2 3 4	beklommen
erregt	4 3 2 1 1 2 3 4	beruhigt
heiter	4 3 2 1 1 2 3 4	traurig
gelassen	4 3 2 1 1 2 3 4	aufgeregt
unglücklich	4 3 2 1 1 2 3 4	glücklich
nervös	4 3 2 1 1 2 3 4	ausgeglichen
düster	4 3 2 1 1 2 3 4	sonnig
gelockert	4 3 2 1 1 2 3 4	verkrampft
mitreissend	4 3 2 1 1 2 3 4	lasch
kraftlos	4 3 2 1 1 2 3 4	kraftvoll
ernst	4 3 2 1 1 2 3 4	ausgelassen
vergnügt	4 3 2 1 1 2 3 4	trübsinnig
gelöst	4 3 2 1 1 2 3 4	gespannt
müde	4 3 2 1 1 2 3 4	frisch
passiv	4 3 2 1 1 2 3 4	aktiv
gemütlich	4 3 2 1 1 2 3 4	gehetzt
optimistisch	4 3 2 1 1 2 3 4	mutlos
energielos	4 3 2 1 1 2 3 4	energievoll
wach	4 3 2 1 1 2 3 4	schläfrig
unbeschwert	4 3 2 1 1 2 3 4	grüblerisch
froh	4 3 2 1 1 2 3 4	schwermütig
betriebsam	4 3 2 1 1 2 3 4	schlaff
tatkräftig	4 3 2 1 1 2 3 4	träge
hoffnungslos	4 3 2 1 1 2 3 4	zuversichtlich
ruhig	4 3 2 1 1 2 3 4	unruhig
beständig	4 3 2 1 1 2 3 4	sprunghaft
empfindlich	4 3 2 1 1 2 3 4	unempfindlich
einfallsreich	4 3 2 1 1 2 3 4	einfallslos
gefestigt	4 3 2 1 1 2 3 4	schwankend
nüchtern	4 3 2 1 1 2 3 4	berauscht
angriffslustig	4 3 2 1 1 2 3 4	friedlich

Abb.3

III M A T E R I A L

Es wurden 1o, in der Mehrzahl depressive Patienten beiderlei Geschlechts untersucht. Diagnose, Alter und Geschlecht gehen aus Tabelle 1 hervor.

Von jedem Patienten wurde zweimal, je an zwei aufeinander folgenden Tagen, das EEG registriert: einmal während einer Ketimipramin - Infusion, einmal während einer Glukose - Infusion als Placebountersuchung.

Bei den Patienten Nr. 1, 4, 7, 8, 9 wurde Ketimipramin während der ersten Ableitung und Glukose während der zweiten gegeben.

Bei den Patienten Nr. 2, 3, 5, 6, 1o wurde zuerst mit Glukose und dann mit Ketimipramin abgeleitet.

Durch dieses Vorgehen sollte für die Auswertung der Gewöhnungseffekt des Patienten an die Ableitung, unabhängig von der Art der Infusion, ausgeschaltet werden.

Die während den Ableitungen ausgewerteten Größen gibt die Tabelle 2 wieder.

Tab. 1

Aufstellung der Patienten

(Name,Alter,Geschlecht und Diagnose)

Pat.	Signatur	Alter	Geschlecht	Diagnose
1	WE. The.	47J	w	Depressives Zustandsbild
2	SP. Ma.	24J	w	Vegetative Krise
3	DO. Ma.	67J	w	Ischialgie u.depressive Verstimmung
4	ZB. Ma.	57J	w	Cerebralprozess fragl. Causalcharakters
5	AU. Gu.	26J	w	Postkommotionelle Beschwerden
6	ER. An.	58J	m	Paranoide Involutions-depression
7	GR. Em.	59J	m	Endogene Depression
8	NE. Jo.	22J	m	Endogene Depression
9	BE. Ge.	24J	m	Psychogene Depression
1o	GA. Ru.	27J	m	Depressiver Verstimmungs-zustand

Tab. 2

AUSGEWERTETE MESSGRÖSSEN

a) während der Aetimipramin-Infusion

Pat.	Schlaftiefe	Augen-bewegung	Mikro-vibration	Puls	Atem	RR
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	++	+	+
4	+	+	+	+		+
5	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+
lo	+	+	+	+	+	+

b) während der Glukose-Infusion

Pat.	Schlaftiefe	Augen-bewegung	Mikro-vibration	Puls	Atem	RR
1	+	+	+	+		+
2	+	+	+	+	++	+
3	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+		+
5	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+	+
lo	+	+	+	+	+	+

IV E R G E B N I S S E

1. Ergebnisse des EEGs:

Die Schlaftiefenkurven der einzelnen Patienten zeigen sehr unterschiedliche Verlaufsformen. Drei Beispiele zeigen die Abbildungen 4,5 u.6

Die gemittelten Verläufe der Schlaftiefenkurven zeigen jedoch einen deutlichen Unterschied zwischen Ketimipramin und Glukose. Während bei Glukose kaum das Niveau von A_1 überschritten wird, sinkt bei Ketimipramin das Vigilanzniveau deutlich bis über A_2 (Abb.7).

Durch Addieren der Amplituden aller 4o-Sekunden-Perioden in den Schlaftiefenkurven werden Indexwerte errechnet, die den Flächenintegralen der Schlaftiefenkurven proportional sind. Hier ergibt sich nun eine Zunahme der Indexwerte um rund 98% von Glukose zu Ketimipramin. Für das Anafranil wird von KUGLER (9/2), MOREL-MAROGER (14), BERGAMINI/ORGANDO (3) und DICKHAUT (6) eine geringe sedierende Wirkung angegeben. Nach KUGLER (11) betrug die Zunahme der Indexzahlen für Anafranil rund 25%.
Dies spricht für eine Verbesserung des sedierenden Effekts von Ketimipramin gegenüber dem Anafranil.

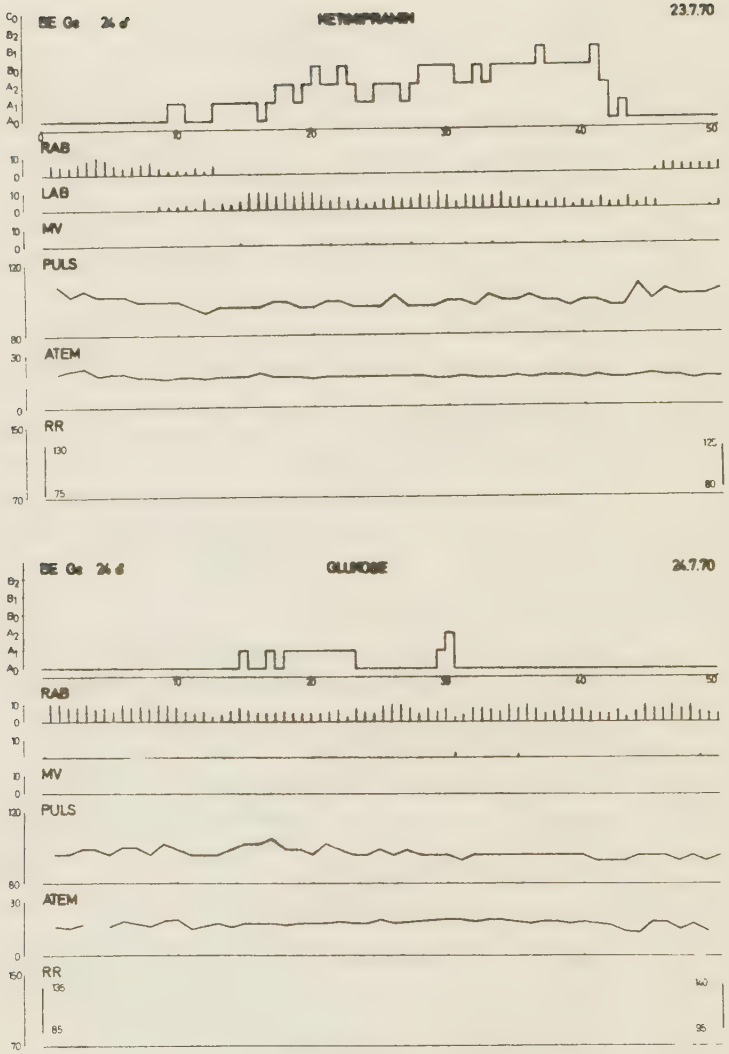
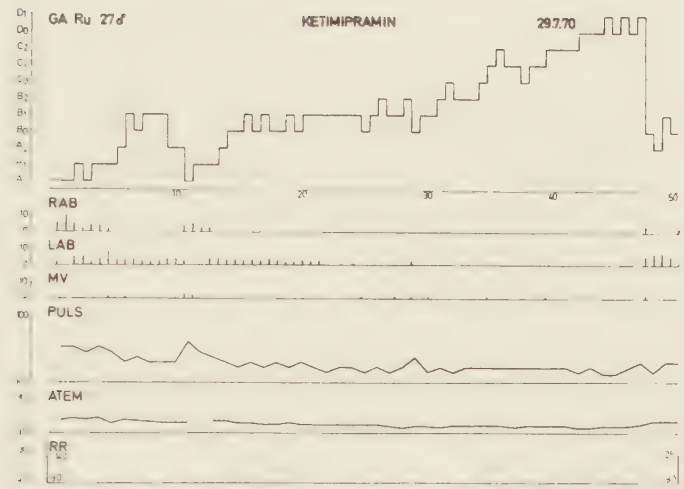


Abb. 4 Kurve der Schlaftiefen und übrigen Meßgrößen

Erste Infusion mit Ketimipramin. Keine Addition der Gewöhnung.



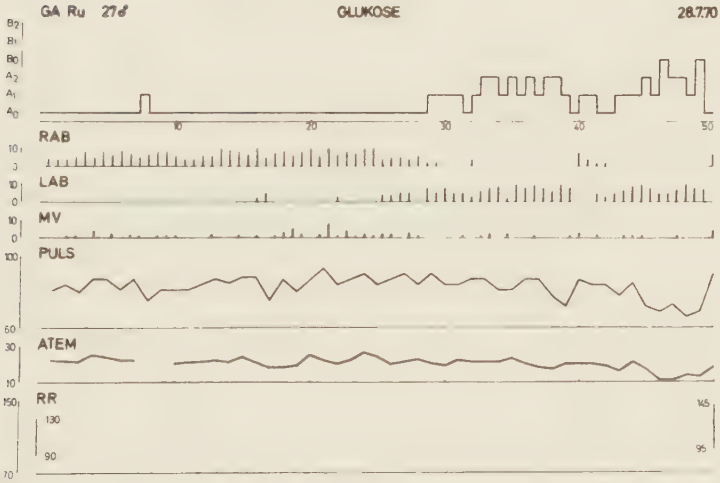


Abb.5 Kurven der Schlaftiefen und übrigen Meßgrößen

Erste Infusion mit Glukose. Addition von Gewöhnung und Ketiminraminwirkung möglich.

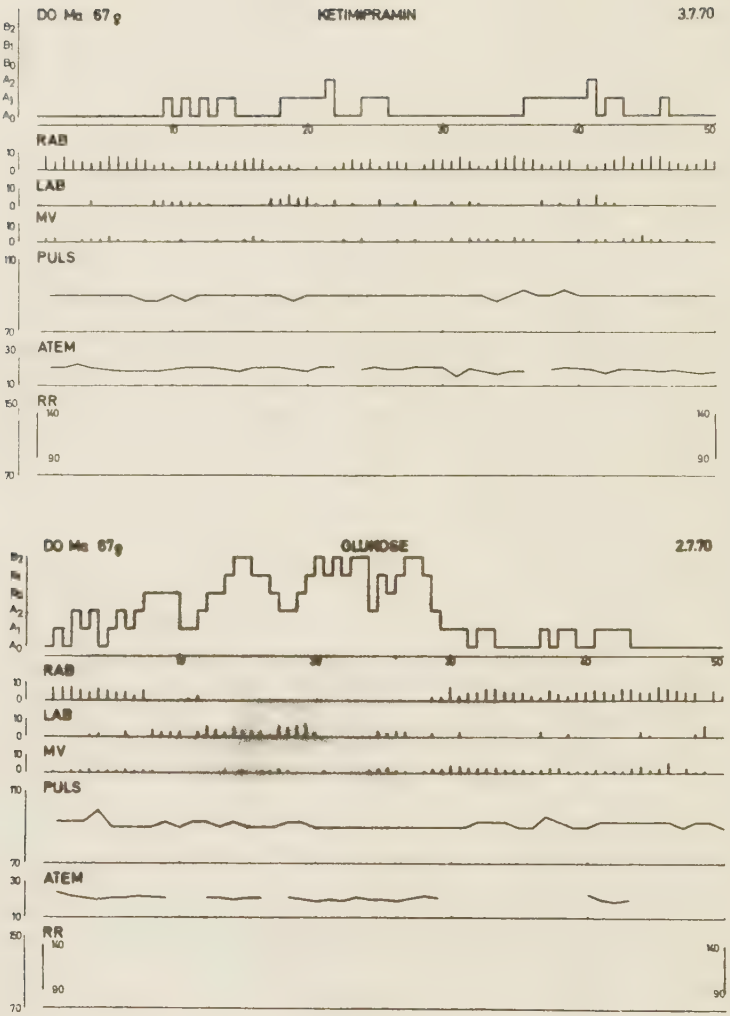


Abb.6 Kurven der Schlaftiefen und übrigen Meßgrößen

Erste Infusion mit Glukose.Trotz Möglichkeit der Addition von Gewöhnung und Ketimipraminwirkunk ist die Schlaftiefenkurve bei Glukose höher.

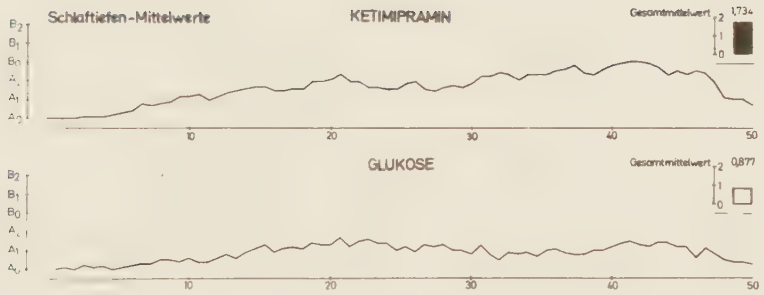


Abb.7 Mittelwertskurve der Schlaftiefe und den Flächenintegralen proportionale Indexwerte aus den Schlaftiefenkurven.

Eine Betrachtung der Schlaftiefenindexwerte der einzelnen Patienten, nach ihrem Alter geordnet, weist auf eine Altersabhängigkeit der Wirkung hin. (Abb.8)
Es ergibt sich eine Gruppe unter 3o Jahren mit guter Wirkung und eine über 4o Jahren ohne erkennbarem Effekt.

2. Augenbewegungen und Mechanogramm

Rasche und langsame Augenbewegungen zeigen in der Regel charakteristische Beziehungen zum Schlaf. In den Mittelwerten kommt dies auch zum Ausdruck:

	RAB	LAB	MV
Ketimipramin:	2,63	2,39	0,29
Glukose:	4,23	1,96	0,48

RAB = rasche Augenbewegungen
LAB = langsame Augenbewegungen
MV = Mikrovibrationen
Maßzahlen 1-1o

3. Kreislaufkontollen

a) Die Pulskurven zeigen zu Beginn aller Versuche den höchsten Wert. Ein Unterschied im Verlauf zwischen Ketimipramin und Glukose-

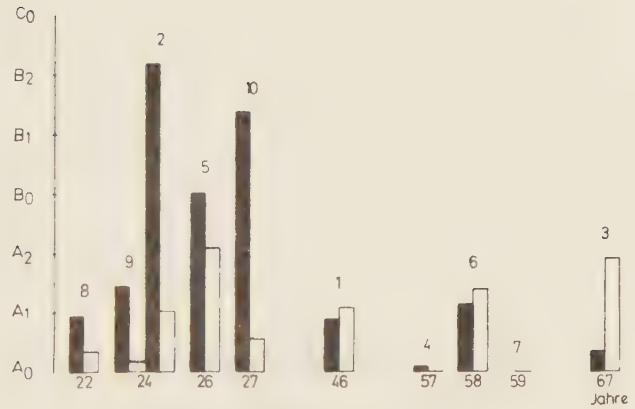


Abb.8 Verteilung der Schlaftiefenindexwerte nach dem Alter der Patienten.
Dunkle Felder = Ketimipramin
Helle Felder = Glukose
Zahl über den Säulen = Patientennummer
Ketimipramin während der ersten Ableitung:
1, 4, 7, 8, 9
Glukose während der ersten Ableitung:
2, 3, 5, 6, 10

Infusion besteht nicht. Auch die Indexwerte gleichen sich. (Abb.9)
Ketimipramin scheint keinen Einfluß auf die Pulsfrequenz zu haben. (17)

b) Die Blutdruckmittelwerte verhalten sich bei Glukose-Infusion systolisch stabil, während diastolisch ein geringes Absinken zu vermerken ist. Die kleine Vergrößerung der Amplitude scheint durch die Zufuhr der Flüssigkeitsmenge von 250 ml erklärbar.
Bei Ketimipramin-Infusion sinkt der systolische Druck etwas ab und der diastolische bleibt nahezu konstant. (Abb.10)
Die Blutdruckamplitude verringert sich also bei Ketimipramin von 49 auf 43 mmHg, bei Glukose nimmt sie von 48 auf 54 mmHg zu.
Diese geringfügige Zentralisation des Blutdrucks durch Ketimipramin entspricht der Wirkung von Anafranil (16) wie sie KÜGLER (9) und KREUL (8) beschreiben.
Die Nebenwirkung von Ketimipramin auf den Kreislauf ist so gering, daß sie sich kaum störend bemerkbar machen wird.

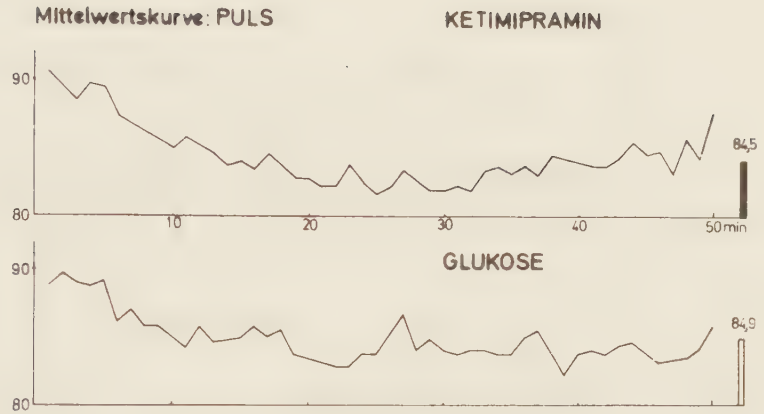


Abb.9 Mittelwertskurve der Pulsfrequenz

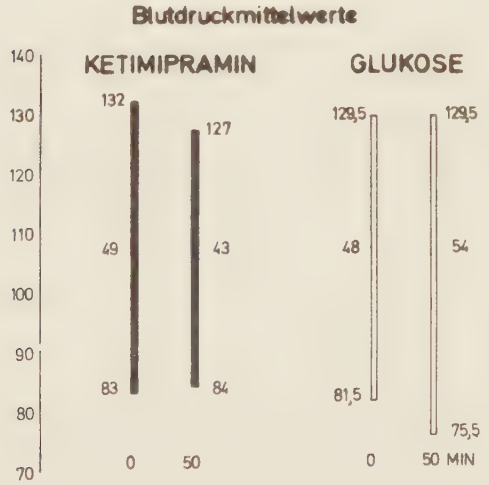


Abb.10 Blutdruckmittelwerte

dunkel = Ketiminramin
hell = Glukose

4. Atmung

Die Mittelwertskurven der Atemfrequenz unterscheiden sich deutlich.(Abb.11) Zu Beginn des Versuches liegen die Kurven in ähnlicher Höhe, dann sinkt die Frequenz bei Ketimipramin deutlich ab, während sie bei Glukose nahezu konstant bleibt.
Ketimipramin scheint eine gewisse atemdepressive Wirkung zu entfalten.
Es scheint hier interessant, daß nach den Untersuchungen von KANIA (7) das ebenfalls sedierende Aponal eher eine gegenteilige Wirkung aufweist.

5. Befinden

Das subjektive Schläfrigkeitsgefühl wurde von den Patienten zu Beginn und am Ende des Versuches im Fragebogen angegeben. (Abb.12)
Es ergibt sich hierbei, daß die Müdigkeit unter der Wirkung von Ketimipramin zunahm, bei Glukose sich jedoch kaum änderte.
Dieses Verhalten spricht für den sedierenden Effekt des Ketimipramins.

Im Rahmen des Versuches kam es zu keinen faßbaren Störungen des Befindens (4/15/13).
Die Patienten hatten keine besonderen Klagen.

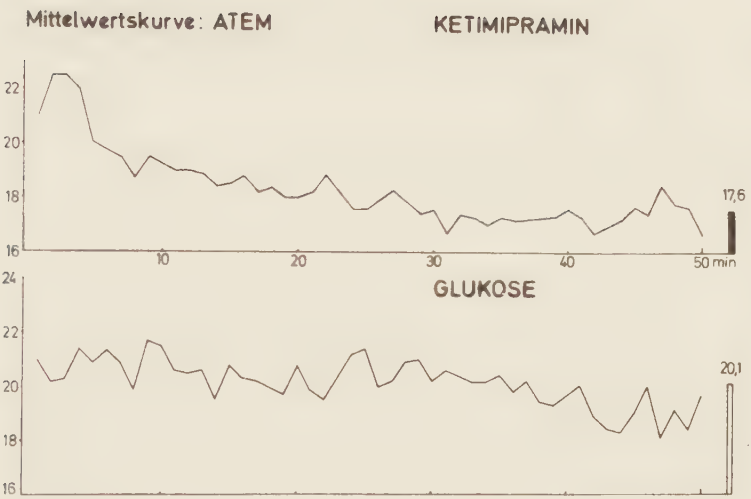


Abb.11 Mittelwertskurve der Atemfrequenz und Indexwert proportional dem Flächenintegral

Müdigkeit bei Infusion

	mit Ketimipramin		mit Glukose	
Pat.	Anfang	Ende	Anfang	Ende
1	++	++	++	++
2	++	++	-	-
3	-	-	+	-
4				
5	-	+	+	*
6	+	+	+	+
7	+	++	+	+
8	-	+	+	+
9	-	+	-	-
1o	-	+	++	++
	2+	5+	5+	4+
	2++	3++	2++	2++

Abb.12

V D I S K U S S I O N

A Der Mittelwert der 1o Schlaftiefenkurven bei Ketimipramin liegt rund doppelt so hoch wie der der Kurven bei Glukose-Infusion.
Wie ist dieser Unterschied zu erklären?

Hypothese 1:

Die Gewöhnung an die Untersuchung führt bei der zweiten Ableitung zu einer Entspannung und Beruhigung.
Da bei 5 Patienten zuerst Ketimipramin und dann Glukose verabreicht wurde, bei den anderen 5 aber zuerst der Placeboversuch durchgeführt wurde, ist die Auswirkung der Gewöhnung auf die Mittelwerte weitgehend ausgeschaltet.
Damit ist Hypothese 1 widerlegt.

Es muß also angenommen werden, daß der Unterschied durch die sedierende Wirkung von Ketimipramin bedingt ist.

Hypothese 2:

Die Wirkung ist altersabhängig.
a) Auch innerhalb der beiden Altersgruppen, unter 3o und über 4o Jahre, ist die Verteilung der Patienten mit Ketimipramin, bzw.Placebogabe beim ersten Versuch, ziemlich gleichmäßig. Der Gewöhnungseffekt scheidet also aus.

b) Sind ältere Patienten durch die Versuchsbedingungen stärker gestört und neigen weniger dazu einzuschlafen?
Wie aus Abbildung 8 zu ersehen ist, trifft das nicht zu. Die Schlaftiefenwerte für den Placeboversuch liegen bei der Gruppe der Alteren in gleichen Höhen wie bei den Jungen.
Es scheint also eine gewisse Altersabhängigkeit der Wirkung vorzuliegen.

B Ketimipramin führte im Versuch zu einer Zentralisation des Blutdrucks.
Der Grad dieser Zentralisation steht bei Anafranil, wie KUGLER (11) und AREUL (8) beschrieben haben, im Zusammenhang mit der Aussicht auf klinische Besserung der Depression. Ob auch für Ketimipramin ein solcher Zusammenhang besteht, kann auf Grund dieser Versuche nicht gesagt werden.

C Das subjektive Müdigkeitsempfinden entspricht den Ergebnissen der Schlaftiefenkurven. Die Gewöhnung kann mit gleicher Begründung wie bei A ausgeschieden werden.
Die Müdigkeitszunahme ist der von Anafranil her bekannten vergleichbar. (1/4/5/6)
Die Annahme einer Sedierung durch Ketimipramin wird hierdurch gestützt.

b Welche Auswirkung hat die unterschiedliche Versuchsanordnung auf den Vergleich mit Anafranil?

Bei der Untersuchung von KUGLER (11) und KREUL über Anafranil wurde die Ableitung von der 0.-3o. Minute und dann von der 6o.-9o.Minute durchgeführt.In dem Intervall von der 3o.-6o.Minute wurde der Patient durch Befragungen und Untersuchungen wach gehalten.
Die Patienten hatten also bei Anafranil nur 3o fortlaufende Minuten Zeit,um in tiefere Schlafstadien zu kommen,gegenüber 5o Minuten bei Ketimipramin.

Da aber bei den Placeboversuchen entsprechend verfahren wurde, hätten auch bei der Glukose-Infusion die entsprechend tieferen Schlafstadien erreicht werden können.Die Differenz der Schlaftiefenkurven mit und ohne Wirkstoff dürften also durch die Unterschiede im Versuch nicht wesentlich beeinflußt worden sein.
Da für den Vergleich der beiden Mittel diese Differenz herangezogen wurde, besteht die Annahme einer stärkeren sedierenden Wirkung gegenüber Anafranil zu recht.

VI ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Analyse der Schlaftiefenkurven und des subjektiven Schläfrigkeitsgefühls bei Ketimipramin-Infusion im Vergleich zum Placeboversuch ergibt:
   Ketimipramin hat gegenüber Anafranil eine stärkere sedierende Wirkung.

2. Die sedierende Wirkung scheint bei jüngeren Personen besser als bei älteren zu sein.

3. Unter den Bedingungen der Untersuchung waren keine störenden Einflüsse auf den Kreislauf und das Allgemeinbefinden bei Ketimipramin-Infusion zu verzeichnen. Die geringfügige Zentralisation des Blutdrucks liegt in der gleichen Größenordnung wie bei Anafranil.

4. Die Verlangsamung der Atemfrequenz nach Ketimipramin i.v. ist zu Teil durch dessen allgemeine sedierende Wirkung erklärbar. Eine geringe atemdepressive Wirkung von Ketimipramin ist möglich, läßt sich jedoch nicht sicher abgrenzen.

VII L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) BIEBER, H.: Klinische Ergebnisse der Infusionsbehandlung mit Anafranil.Vortrag gehalten am 2.neuropsychiat. Symposium in Venedig (1968)

2) BIEBER, H., KUGLER, J.: Die Behandlung von depressiven Kranken mit Chlorimipramin-Infusionen.Arch.Psychiat. Nervenkr. 212, S.329-338 (1969)

3) BERGAMINI, L., MORGANDO, E.: Die Wirkung von Anafranil bei depressiven Zuständen. Vortrag gehalten am 2. neuropsychiat. Symposium in Venedig (1968)

4) BRANDNER, H.: Methoden zur Beurteilung antidepressiv wirksamer Substanzen mit spezieller Berücksichtigung von Mono-Chlor-Imipramin G 34586. Schweiz.Arch.Neurol. Neurochir.Psychiat.93/I, S.137-149 (1964)

5) DICKHAUT, H.H.: Die Behandlungsdauer und Dosierung der Infusionen mit Anafranil.Vortrag gehalten am 2.neuropsychiat.Symposium in Venedig (1968)

6) DICKHAUT, H.H., GALIATSATOS, P.: Neuartige Wege in der Pharmakotherapie von Verstimmungszuständen mit Anafranil. Der Nervenarzt, 39 Jhg. 12.Heft 1968 S.552-556

7) KANIA, J.: Das EEG des Menschen unter dem sedierenden Einfluß von Aponal.Dissertation in Arbeit.

8) KREUL, M.: Behandlung von depressiven Kranken mit Anafranil-Infusionen. Inaugural-Diss.,München 1968

9) KUGLER, J.: Kontrolle der Behandlung bei Infusionen mit Anafranil. Vortrag gehalten am 2.neuropsychiat. Symposium in Venedig (1968)

10) KUGLER, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966

11) KUGLER, J., LECHNER, H., FONTANARI, D.: Die Infusionsbehandlung von depressiven Kranken. Verlag Ulrich Moser, Graz 1970

12) KUHN, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat. Schweiz.med.Wschr.87 S.1135-1140 (1957)

13) MOREL-MAROGER, A.: Traitement des syndromes dépressifs par le G 34586. Proc.IVth World Congr.Psychiat., Madrid 1966,Int.Congr.Ser.No.150,Part 3,pp.1920-1922

L E B E N S L A U F

Am 15.1.1942 wurde ich als einziges Kind des Facharztes für Chirurgie Dr.med.Erich Gerhard und seiner Ehefrau Dr.med.Rosmarie Gerhard, geb.Straßner, in Landshut/Bayern geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Landshut trat ich 1953 in die dortige Staatliche Oberrealschule ein. Dort bestand ich im Juli 1962 die Reifeprüfung.

Von Oktober 1962 bis März 1964 leistete ich meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Vom Sommersemester 1964 bis zum Sommersemester 1969 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München Zahnheilkunde.Im Frühjahr 1967 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und am 17.Dezember 1969 das zahnärztliche Staatsexamen.